

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-278810

(43)Date of publication of application : 10.10.2001

(51)Int. Cl.

A61K 47/02

A61K 7/00

A61K 9/107

A61K 9/70

(21)Application number : 2000-088403

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 28.03.2000

(72)Inventor : ITO TAKETOSHI  
KOBAYASHI MIYOSHI  
KOIDE TOMOMASA  
SUGAFUJI HISAHIRO  
YAMATO YUTAKA

(54) METHOD FOR PRODUCING MEDICINAL COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a medicinal composition excellent in sparingly water-soluble medicament efficacy.

SOLUTION: This method for producing a medicinal composition is characterized by comprising the following practice: a sparingly water-soluble medicament is dissolved in a mixed solvent composed of a layered silicate-dispersed water and a water-miscible organic solvent, and the solvent is then removed and/or evaporated to dryness.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-278810

(P2001-278810A)

(43) 公開日 平成13年10月10日 (2001. 10. 10)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 47/02		A 6 1 K 47/02	4 C 0 7 6
7/00		7/00	B 4 C 0 8 3
9/107		9/107	
9/70	4 0 5	9/70	4 0 5

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-88403 (P2000-88403)

(22) 出願日 平成12年3月28日 (2000. 3. 28)

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 伊藤 武利

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 小林 美佳

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74) 代理人 100059959

弁理士 中村 稔 (外9名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤組成物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 水難溶性薬物の有効性に優れた薬剤組成物の製造方法の提供。

【解決手段】 層状珪酸塩を分散してなる水及び水溶性有機溶剤からなる混合溶媒に水難溶性薬物を溶解させ、溶媒を除去及び／又は乾燥することを特徴とする薬剤組成物の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 層状珪酸塩を分散してなる水及び水溶性有機溶剤からなる混合溶媒に水難溶性薬物を溶解させ、溶媒を除去及び／又は乾燥することを特徴とする薬剤組成物の製造方法。

【請求項 2】 請求項 1 記載の方法により得られた薬剤組成物を含有する医薬品組成物。

【請求項 3】 請求項 1 記載の方法により得られた薬剤組成物を含有する化粧料組成物。

【請求項 4】 請求項 1 記載の方法により得られた薬剤組成物を含有する外用剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品及び化粧料組成物として好適に配合できる、層状珪酸塩と水難溶性薬物とを含有する薬剤組成物の製造方法に関する。

【従来の技術】水難溶性薬物は、皮膚外用剤や内服薬として生体に適用した場合、消化液等への溶解度が低いため経皮吸収性及び生体内での吸収性が悪く、即効性及び持続性に劣ることから薬物としての有効性が低いという問題を有する。そこで、水難溶性薬物の有効性を高めるために、例えばミリスチン酸イソプロピル等の油性成分に溶解させたりする技術や、水難溶性薬物を有機溶媒に溶解し、水膨潤性粘土鉱物を分散させることにより包接された薬物の水への溶解度を高め、有効性を向上させたりする技術（特開平 1-93541 号公報）が提案されている。しかしながら、これらの場合、油性成分由来の皮膚刺激が誘発されるため油性成分の配合量が限られ、結果として薬物の配合量が制限されたり、水難溶性薬物の安定性が悪く時間が経つと溶解度が低下してしまうため（J. Colloid Interface Sci., 146, 2, 556 (1991)）、水難溶性薬物の高い溶解度を長期に維持したまま製剤化することは困難であった。特に含水系の外用剤製剤（貼付剤、ローション、ゲル、クリーム、軟膏、点眼剤、点鼻剤、歯磨剤、洗口剤など）への水難溶性薬物の配合は極めて困難であった。そこで、生体内及び皮膚での水難溶性薬物の吸収性を改善して有効性をより向上させる技術が望まれていた。

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記事情に鑑みなされたもので、水難溶性薬物の有効性に優れた薬剤組成物の製造方法を提供することを目的とする。

【0002】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討した結果、モンモリロナイト等の層状珪酸塩と水難溶性薬物とを水溶液中で複合体化して水難溶性薬物を非晶質化することにより、水難溶性薬物非晶質体の溶解度が、薬物結晶体の溶解度よりも、実用上十分な期間高く維持され、薬剤組成物の主薬としての有効性が格段に向上することを見出し、本発明をなすに至った。即ち、本発明は、層状珪酸塩を水及び水溶性有

機溶剤からなる混合溶媒に分散させ、水難溶性薬物を添加して攪拌した後、溶媒除去及び／又は乾燥することを特徴とする薬剤組成物の製造方法を提供する。

【発明の実施の形態】本明細書において、水難溶性薬物とは、日本薬局方に規定される「やや溶けにくい」「溶けにくい」「極めて溶けにくい」「ほとんど溶けない」薬物をいう。具体的には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、酢酸プレドニゾン、酢酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、吉草酸プレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、酢酸クロベタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、フルオシノニド、酢酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニドなどのステロイドホルモン剤；アスピリン、サリチル酸、アセトアミノフェン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ケトプロフェン、イブプロフェン、フルビプロフェン、フェンプロフェン、ブフェキサマック、ピロキシカム、オキシフェンタゾン、メピリゾール、イブプロフェンピコノール、クリダナク、フェニルブタゾン、ナプロキセン、グリチルリチン、グリチルレチン酸、アズレン、カンフル、チモール、1-メントール、トルフェナム酸、サザピリン、アルクロフエナク、ジクロフェナク、スプロフェン、ロキソプロフェン、アセメタシン、メチアジン酸、プロチジン酸、スリンダク、プラノプロフェン、フェンチアザク、ジフルニサル、チアプロフェン酸、オキサプロジン、フェルビナク、ブフェキサマクなどの消炎鎮痛剤；塩酸ジブカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸テトラカイン、塩酸リドカイン、テーカイン、ベンジルアルコール、塩酸プラモキシ、塩酸カタカイン、塩酸ブタニカイン、塩酸ピペロカイン、クロロブタノール等の局所麻酔剤；バルビタール、アモバルビタール、アモバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム、ヘキソバルビタール、トリクロフォス、ブロムワレリル尿素、グルテチミド、メタカロン、ベルラピン、ニトラゼパム、エスタゾラム、塩酸フルラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム等の催眠鎮静剤；シクロフォスファミド、ブスルファン、パラアミノサリチル酸、5-フルオロウラシル、メルカプトプリン、テガフル、メトトレキサート、アザチオプリン、硫酸ビンブラスチン、塩酸ドキシソルピシン、塩酸ブレオマイシン、マイトマイシンC、シクロスポリン、L-アスパラギナーゼ、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤；クロラムフェニコール、セフメタゾール、バシトラシン、ペニシリン、セファレキシン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ナイスタチン、エリスロマイシン、硫酸フラジオマイシン等の抗生物質；酢酸トコフェロール、ニコチン酸ベン

ジルエステル、トラゾリン、ベラパミル、カフェイン、シクランデレート、アセチルコリン、ニコチン酸トコフェロール等の血行促進剤；ニフェジピン、ジピリダモル、プレニルアミンラクテート、エフロキサートなどの冠血管拡張用薬剤；フェニトイン、フェナセミド、エチルフェナセミド、エトトイン、プリミドン、フェンサクシミド、ニトラゼパン、クロナゼパン、カルバマゼピンなどの抗テンカン用薬剤；トルナフテートなどの抗生物質；クロソバゾン、フェノプロバメートなどの骨格筋弛緩用薬剤；ジフェンヒドラミン、メタキジンなどの抗ヒスタミン用薬剤；ジゴキシン、ジゴトキシン、コビデカレノンなどの強心用薬剤；フェニトイン、ジソピラミドなどの不整脈用薬剤；ポリチアジド、スピロラクソン、クロルタリドンなどの利尿用薬剤；デセルピジン、メプタメ、レセルピン、メプタメートなどの血圧降下用薬剤；プロスタグランジンF<sub>2</sub>αダナゾール、メピチオスタンなどのホルモン；等が例示されるが、これらに限定されるものではない。

【0003】更に、皮膚外用剤として使用される、エラグ酸などの美白剤、ベンゾフェノンなどの紫外線吸収剤、カロチンやトコフェロールなどの一重項酸素消去剤又は抗酸化剤、ピロクトンオラミンなどの歯根う蝕防止剤等の香粧品用の水難溶性薬物も例示される。これらの薬物は単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。本発明の場合、上記薬物の中でも、薬物分子内にカルボキシル基及び／又は水酸基及び／又はアミノ基及び／又はアミド基を有する薬物が好適であり、特に、通常、消炎鎮痛剤、抗炎症剤、角質溶解剤等の皮膚疾患及び／又はケアに有効な成分とされている薬物、例えばトルフェナム酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、サリチル酸、アスピリン、サザピリン、アルクロフエナク、ジクロフェナク、スプロフェン、ロキソプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンプロフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、アセメタシン、メチアジン酸、プロチジン酸、スリンダク、プラノプロフェン、フェンチアザク、ジフルニサル、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ピロキシカム、フェルピナク、ブフェキサマク等の水難溶性薬物がより好適であり、これらの中でも特にインドメタシン、フルルビプロフェン、フェルピナク、ジクロフェナク、ブフェキサマク等が特に好適であり、インドメタシンが最も好適に使用される。

【0004】本発明は、更に、少なくとも1種の層状珪酸塩を用いるものである。層状珪酸塩はその層間に水難溶性薬物を包接することにより、水難溶性薬物の溶解度を高め、製剤中での配合量を高めることができる。具体的には、ベントナイト、モンモリロナイト、バイデライト、ノントロナイト、サポナイト、ヘクトライト、ソーコナイト、スチーブンサイト等のスメクタイト系粘土鉱物、タルク、マイカ等の粘土鉱物、ジ珪酸塩、アイラー

アイト、マカタイト、マガジアイト、ケニヤアイト等の層状珪酸塩、またはこれらの有機及び／又は無機イオン交換体、表面改質体を挙げることができ、これらは単独で又は2種以上を適宜組み合わせ用いられる。このようなスメクタイト系粘土鉱物は、天然より産出されるものとしては、例えばモンモリロナイトを含有する製品として、(株)豊順洋行からベントナイトW、ベンゲル、クニミネ工業(株)からクニピアG及びクニピアF、アメリカンコロイド社からウエスタンボンド、ドレッサーミネラルズ社からのイエローストーン等、サポナイトを含有する製品として、バンダービルド社からビーカムT、ビーガムHV、ビーガムF及びビーガムK等、ヘクトライトを含有する製品として、アメリカンコロイド社からヘクタブライトAW、ヘクタブライト200及びベントンEW、ナショナルリード社からマカロイドなどが市販されている。また、合成スメクタイト系粘土鉱物も各種販売されており、水澤化学工業(株)社からイオナイトH、コープケミカル(株)社からルーセンタイトSWN、SAN、ラポルティンダストリー社からラポナイトなどが市販されている。

【0005】また、上記スメクタイト系粘土鉱物としては、酸性白土のアルカリ処理物も用いることができる。即ち、通常、酸性白土とは、1%水溶液分散液のpHが5~6以下、 $\gamma$ 膨潤度が10ml/2g以下、 $SiO_2$ と $Al_2O_3$ の含有量がモル比で $SiO_2/Al_2O_3=6\sim10$ のものを指称し、このような酸性白土としては、新潟県中条、小戸、上赤谷、糸魚川産の酸性白土、山形県水津産、川崎、松根、上赤谷、三川、青梅、上砂見産の酸性白土等の他、これらの酸性白土と類似の性質を示す英国産のFuller's earth

、米国産のFloride earth、ド

イツ産のWarkelerde等が挙げられる。酸性白土中に存在する交換性の陽イオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオン等がある。これらの酸性白土はアルカリ処理することにより、上記スメクタイト系粘土鉱物と同様に配合することができる。これらのうち、モンモリロナイト、バイデライト、ノントロナイト、サポナイト、ヘクトライト、ソーコナイト、スチーブンサイトが好ましく、モンモリロナイト、サポナイト、ヘクトライト、スチーブンサイトがより好ましい。

【0006】また、本発明の水溶性有機溶媒とは、日本薬局方に規定される溶解度の試験法で、水に対して「極めて溶けやすい」「溶けやすい」に分類される有機溶媒をいう。具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド、グリセリンカーボネート、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、酢酸、ピリジン、ジエチルエーテル等を挙げることができ、これらは単独で又は2種以上を適宜組み合わせ用いられ、特にエタノールが好適に使用される。水溶性有機溶媒と水と

の混合比（質量比）は、水溶性有機溶媒：水＝５：９５～９５：１であるのが好ましく、より好ましくは１０：９０～７０：３０、さらに好ましくは１０：９０～４５：５５である。水と水溶性有機溶媒との比がこの範囲内にあると、層状珪酸塩と水難溶性薬物非晶質体との複合体としたときの薬物の製剤中での溶解度が高いまま長期間維持されるので好ましい。

【０００７】本発明の薬剤組成物は、以下のようにして製造される。まず、上記薬物と層状珪酸塩を、エタノールなどの水溶性有機溶媒を含む水溶液中で混合、溶解する。水溶性有機溶媒水溶液に溶解・分散させる薬物濃度、層状珪酸塩濃度は特に制限はないが、薬物が十分に溶解する濃度とすることが好ましい。その後、水溶液を除去し、濃縮あるいは乾燥する。その方法としては、特に制限されるものではなく、例えば、エバポレータ等を用いて薬物の劣化温度以下の温度で溶媒を除去する方法や、真空乾燥法、凍結乾燥法等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。上記方法で濃縮、乾燥する際、有機溶媒が初めに除去されるため、水難溶性薬物が過飽和となり、本発明の層状珪酸塩／薬物複合体薬物組成物が得られる。水及び水溶性有機溶媒は、水難溶性薬物の溶解度未満になるまで除去すれば良いが、好ましくは溶媒中の薬物溶解量が配合量の３０％以下、好ましくは１０％以下、より好ましくは５％以下となるまで除去することが好ましい。本発明の薬物組成物は、このまま液状またはペースト状または、さらに溶媒を除去し、粉体として用いることができる。また、水難溶性薬物と層状珪酸塩との配合割合は特に制限されるものではなく、薬物の種類、層状珪酸塩の種類、製剤の剤型、適用方法などにより適宜選定することができるが、上記薬物と層状珪酸塩との配合割合（質量比）が、薬物：層状珪酸塩＝１０：１～１：１００とするのが好ましく、特に３：１～１：１００とすると好適である。なお、上記薬物と層状珪酸塩との配合割合は、各成分の２種以上を配合する場合は合計量による。

【０００８】本発明の薬剤組成物は、医薬品、化粧品組成物等（製剤）に配合し、水難溶性薬物の経皮、粘膜など体内への吸収性が優れた製剤を得ることができる。医薬品、化粧品製剤中の、上記薬物、上記層状珪酸塩の配合量は特に制限されるものではなく、例えば上記薬物の配合量は、外用剤、内服薬の薬効成分・有効成分としての薬物有効量であり、通常製剤組成物全体に対して０．０１～１０質量％（以下、％とする）であるのが好ましく、より好ましくは０．１～５％とすると好適である。また、上記層状珪酸塩の配合量（２種以上を配合する場合は合計量）は、通常製剤組成物全体に対して０．０１～１０％、好ましくは０．０１～７％、より好ましくは０．０１～５％とすると好適である。

【０００９】本発明の薬剤組成物は、その剤型が特に制限されるものではなく、例えば貼付剤、ローション剤、

ゲル（ジェル）剤、クリーム剤、軟膏、点眼剤、点鼻剤、歯磨剤、洗口剤などの剤型に調製される各種皮膚粘膜外用剤基剤、顆粒、錠剤、液剤などの剤型に調製される経口内服薬基剤、坐薬基剤として調製することができる、特に貼付基剤として好適である。

【００１０】なお、本発明の薬剤組成物は、本発明の効果を損なわない限り、上記必須成分以外に必要な応じて通常薬剤組成物に用いられる成分を適宜配合することができる。例えば貼付基剤として調製する場合、必要に応じて、高分子化合物、硬化剤、硬化調整剤、上記層状珪酸塩以外の無機粉体、香料、植物抽出物、温感付与成分・清涼化剤、上記薬物以外の薬効成分、保湿剤、乳化剤、防腐剤等を配合することができる。

【００１１】ここで、高分子化合物としては、例えばゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、アラビアガム、トラカントカム、カラヤガム、無水マレイン酸共重合体、ポリエチレングリコール、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸２－エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸２－エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン－ブタジエン共重合体、スチレン－イソプレン共重合体、ポリオルガノシロキサンなどのシリコーンゴム等が挙げられる。これらは単独で又は２種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【００１２】硬化剤としては、例えばケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ジヒドロシアルミニウムアミノアセテート、カリウムみょうばん、アンモニウムみょうばん、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、硫酸アルミニウムカリウム、合成ケイ酸アルミニウム、塩化アルミニウム、メタケイ酸アルミニウム、リン酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムなどのアルミニウム化合物、マグネシウム化合物、カルシウム化合物等が挙げられ、これらの金属を含む複塩等の水溶性或いは水難溶性化合物の１種又は２種以上を用いることができる。上記硬化剤による硬化を調整する硬化調整剤としては、例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、エデト酸二ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム等を挙げることができる。上記層状珪酸塩以外の無機粉体と

して、例えば、酸化亜鉛、酸化チタン、無水ケイ酸等を挙げるができる。香料としては、例えばウイキョウ油、ヒマシ油、ハッカ油、ハッカハク油、ダイウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、チミアン油、テレピン油、ヘノボジ油、ヤマジン油、ユーカリ油、ラベンダー油、レモン油、オレンジ油、トウカ油、ペルカモット油、ローズ油、シトロネラ油、レモングラス油、樟脳油、ゼラニウム油等が挙げられる。

【0013】植物抽出物としては、例えばアロエ、アニス、アンジェリカ、安息香、イモータル、カミツレ、カモミール、ガーリック、カルダモン、ガルバナム、キャラウェイ、キャロットシード、グアヤックウッド、グレープフルーツ、サイプレス、サンダルウッド、シダーウッド、ジュニパー、スターアニス、セージ、ゼラニウム、セロリ、タイム、タラゴン、テレピン、乳香、パイオレット、パイン、パセリ、パーチ、パチュリー、バラ、ヒソップ、フェンネル、ブラックペッパー、ボダイジュ花、没薬、ヤロウ、レモン、レモングラス、ローズマリー、ローレル、シモツケキク、シモツケソウ、ヤグルマキク、アーモンド、アザミ、アルニカ、イトスキ、ウイキョウ、エニシダ、エリカ、オオグルマ、カラシ、カロコン、カンズイ、クニガナ、キンセンカ、クサノオウ、クレソン、ゲンカ、ゲンチアナ、サリランボ、シカゼンシ、シラカバ、シダ、シツリシ、ショウノウ、ショウリク、ジンギョウ、スモモ、セイヨウナシ、セイヨウヒメスノキ、タイソウ、タクシャ、タンポポ、チモ、チャービル、チョレイ、テンモンドウ、トウガシ、ノイバラ、ノラニンジン、ハゴロモグサ、ハッカ、トネリコ、ヒメオドリコソウ、ヒメスイパ、ブクゾウ、ポリジ、マグワート、マヨラナ、メリッサ、モクツウ、モモ、ヤドリキ、ユーカリ、ヨクイニン、ラベンダー、レンキョウ、ワサビダイコン等からの抽出物を挙げるができる。これらの中でも、特にカモミール、セージ、パセリ、ローズマリー、シモツケキク、シモツケソウ、ヤグルマキク、アニス、ローレル、アンジェリカ、フェンネル、ハッカ（ペパーミント、レモンバーム）、ラベンダー、タイム等からの抽出物が好適である。このような抽出物の具体的な成分として、例えば、モノテルペン炭化水素、シネオール、ボルネオール、他にカンファー（樟脳）、リナロール、ペルペノール、フラボノイド類、コリン、アミノ酸、タンニン、植物酸、脂肪酸、腎酸配糖体、サリチル酸誘導体、サルピン、縮合タンニン、フェノール酸、カルノシン酸、トリテルペン酸、ツヨン、サルペン、ピネン、アピオール、アピオリン、ミリスチシン、クマリン、カマアズレン、ファルネセン、ピサポロール、グラニオール、オイゲノール、テルペン、フェランドリン、アネトール、メントール、メントン、リモネン、シトラール、シトロネラル、オイゲノールアセテート等を挙げるができる。

【0014】温感付与物質としては、例えば、カプシコ

シド、カプサイシン、カプサイシノイド、ジヒドロキシカプサイシン、カプサンチン等のカプサイシン類似体、トウカラシエキス、トウカラシチンキ、トウガラシ末などのトウガラシ由来の温感付与物質、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸 $\beta$ -ブトキシエチル、N-アシルバニルルアミド、ノニル酸バニルルアミドなどが挙げられる。また、清涼化剤としては、N-エチル-p-メンタンカルボキシアミド、p-メンタン-3, 8-ジオール、1-イソプレゴール、1-メンチルグリセリルエーテル等のメントール誘導体などが挙げられる。

【0015】保湿剤としては、例えばグリセリン、ソルビトール、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール等を挙げるができる。乳化剤としては、脂肪酸石けん、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アルキル硫酸塩、N-アシルメチルタウリン塩、アルキルアンモニウム塩、酢酸ベタイン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ビタミン誘導体、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸及びこれらの誘導体等が挙げられ、具体的にはソルビタンモノオレート、グリセリルモノオレート、デカグリセリルモノオレート、ジグリセリルジオレート、ヘキサグリセリルモノラウレート、プロピレングリコールモノステアレート、POE(20)ソルビタンモノオレート、POE(25)ラウリルエーテル、POE(60)ソルビットテトラオレート、POE(40)モノステアレート、POE(10)オレイルエーテル、POE(10)ノニルフェニルエーテル、POE(50)硬化ヒマシ油、POE(5)オレイン酸アミド、ラウリル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル酢酸ナトリウム、トリPOE(10)アルキルエーテルリン酸、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、卵黄、レシチン、イミダゾリニウムベタイン、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。

【0016】防腐剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、硫酸オキシキノリン、クレゾール、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。更に、必要に応じ各種配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などの粘着付与剤、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート、ラテックスなどの可塑剤、架橋ゲル化剤として種々の多価金属塩、ジアルデヒドデンブレン等の有機架橋化剤、有効成分の安定配合剤として、流動パラフィン、植物油、豚脂、牛脂、高級アル

コール、高級脂肪酸、活性剤等の適宜成分を配合することができる。

【0017】上記貼付基剤の支持体としては、貼付剤に通常使用される支持体が用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは例えば単層のシート（フィルム）や二枚以上の積層（ラミネート）体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布としても利用してもよい。

【0018】更に、例えば軟膏剤及びローション剤等の液剤として使用する場合、上記任意成分に加え、基剤としての溶媒、油成分、グリコール類、界面活性剤などを配合することができ、具体的には、溶媒として、例えば水、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、ベンジルアルコール等、油成分として、例えばラノリン、硬化油、レシチン、プラスチック、流動パラフィン、オレイン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ミツロウ、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、セバチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、スクワラン、スクワレン、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、シリコン油等、グリコール類として、例えばグリセリン、プロピレングリコール等、界面活性剤として、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンフィトステロール、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を配合することができる。また、ゲル剤の場合、上記液剤の任意成分に加え、更にカルボキシビニルポリマー、グリセリンモノオレエート等のゲル化剤を添加することができる。更に、他の剤型の薬剤組成物もその種類に応じた成分を用いて通常の方法で製造することができる。上記任意成分の各配合量は、本発明の効果を損なわない範囲で常用量とすることができる。

【0019】本発明の薬剤組成物を用いて医薬品組成物又は化粧料組成物を得る場合、その調製方法は特に制限されるものではなく、各種剤型の常法に従って調製することができる。例えば貼付基剤として使用する場合、上記各任意成分と本発明の薬物／層状珪酸塩複合体とを練合してペースト状に調製して、これを上記支持体に塗布

し、必要によりポリエチレンフィルム等のフエィシングを被覆することによって得られるものである。軟膏剤又は液剤として調製する場合も、常法によって製造し得、軟膏剤であれば、例えば上記各任意成分を上記溶剤に順次添加し、本発明の薬物／層状珪酸塩複合体と適宜時間混練することによって調製することができ、液剤であれば、例えば上記各任意成分と本発明の薬物／層状珪酸塩複合体とを上記溶剤に順次添加、溶解・分散することによって調製することができる。ゲル剤を調製する場合も、常法によって製造し得、例えばゲル化剤以外の上記各任意成分と本発明の薬物／層状珪酸塩複合体とを上記溶剤に順次添加、溶解した後、ゲル化剤を添加してゲル化させることによって調製することができる。

【0020】

【発明の効果】本発明の方法により得られる薬剤組成物は、非晶質化された上記薬物の組成物中における安定性が格段に良いので、製造当初の薬効が維持されている上、これを公知の上記薬物配合の薬剤と同様に皮膚に塗布、塗抹して、または内服して用いることにより、上記薬物が速やかに且つ持続的に吸収され、このような優れた吸収性によって速効性及び持続性に優れた薬効が得られる。更に外用剤として用いる場合には皮膚刺激性の問題がなく使用感に優れる。

【0021】

【実施例】以下、実験例、実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【実験例1】モンモリロナイト（水沢化学工業（株）社製ベンクレースL）4gをエタノール35質量%水溶液1500g中に分散し、24時間攪拌後、インドメタシン（水難溶性薬物）1gを溶解し、更に24時間攪拌後、ロータリーエバポレーターで40℃にて溶媒を十分に留去した。残留したモンモリロナイトとインドメタシンとの複合体の、理学電気（株）社製X線回折装置RINT2000にて測定したX線回折ピークは、モンモリロナイト由来のピークのみで、インドメタシンは非晶質化していた。上記複合体1500mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶液1000gに分散し、40℃の恒温槽中で保存した。分散液を経時でサンプリングし、遠心分離機（日立（株）社製…HIMAC SCR18B）にて16000rpm、1時間遠心分離し、上清のインドメタシン濃度を（吸光度計島津（株）社製…UV-160）にて測定した。

【実験例2】モンモリロナイト（水沢化学工業（株）社製ベンクレースL）4gをエタノール35質量%水溶液1500g中に分散し、24時間攪拌後、インドメタシン1gを溶解し、更に24時間攪拌後、ロータリーエバポレーターで40℃にて残存溶媒量が10gになるまで留去した。残留したモンモリロナイトとインドメタシンとの複合体含有スラリーのX線回折ピークは、モンモリ

ロナイト由来のピークのみで、インドメタシンは非晶質化していた。上記複合体含有スラリー4500mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶液1000gに分散し、実験例1と同様に溶解度を経時で測定した。

【比較例1】

【0022】モンモリロナイト（水沢化学工業（株）社製ベנקレーSL）4gを試薬1級のエタノール（純度96質量%）1500g中に分散し、24時間攪拌後、インドメタシン（水難溶性薬物）1gを溶解し、更に24時間攪拌後、ロータリーエバポレーターで40℃にて溶媒を十分に留去した。残留したモンモリロナイトとインドメタシンとの複合体のX線回折ピークは、モンモリロナイト由来のピークのみで、インドメタシンは非晶質化していた。複合体の溶解度を実験例1と同様に経時で測定した。

【比較例2】結晶性インドメタシン（SIGMA）300mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶

液1000gに分散し、実験例1と同様に溶解度を経時で測定した。

【実験例3】ヘクトライト（ラポルテインダストリー社製、ラポナイトXLG）3gとブフェキサマク（水難溶性薬物）1gを実験例1と同様に複合化した。複合体のX線回折ピークは、ヘクトライト由来のピークのみで、ブフェキサマクは非晶質化していた。複合体1200mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶液1000gに分散し、実験例1と同様に溶解度を経時で測定した。

【比較例3】結晶性ブフェキサマク（SIGMA）300mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶液1000gに分散し、実験例1と同様に溶解度を経時で測定した。

【0023】

【表1】 表1 水難溶性薬物の溶解度の経時変化

		保存時間（40℃）	
		1時間	6ヵ月
実験例1	インドメタシンの溶解度（ppm）	12	12
実験例2	インドメタシンの溶解度（ppm）	12	12
比較例1	インドメタシンの溶解度（ppm）	6	5
比較例2	インドメタシンの溶解度（ppm）	4	4
実験例3	ブフェキサマクの溶解度（ppm）	200	200
比較例3	ブフェキサマクの溶解度（ppm）	100	100

【0024】表1に示すように、エタノール35質量%水溶液から調製したインドメタシン非晶質体／モンモリロナイト複合体、ブフェキサマク非晶質体／ヘクトライト複合体が、各薬物の結晶質体単独の溶解度よりも高い溶解度を実用上十分な期間維持し、試薬1級エタノール（純度96質量%）から調製した各薬物／層状珪酸塩複合体は経時で溶解度が低下することを確認した。

【0025】【実施例1、比較例6、7】表2に示す各成分を常法に従いヘンシエルミキサーにより混合攪拌して、実施例1及び比較例6、7の貼付基剤を調製した。各基剤を不織布上に100g/m<sup>2</sup>になるように均一に塗布して、ポリエチレンフィルムのフエーシングを施し、貼付剤を製造した。各貼付剤を密閉パッケージングし、40℃の恒温槽中で4ヵ月保存し、保存後の各貼付剤につき下記方法に従って血中濃度測定を測定して薬物の有効性（速効性、持続性）、皮膚刺激性を評価した。結果を表2に併記する。いずれも、優れた有効性、低刺激性を有し、使用感も優れることが認められた。なお、以下の表において、POEはポリオキシエチレンを意味し、POPはポリオキシプロピレンを意味する。

【0026】＜血中濃度測定＞ウィスター系雄性ラット（5～6週齢）10匹を一群として実験に供した。ラットは実験前日に背部を剃毛した。実験当日、剃毛した部分に5×8cmの大きさとした貼付剤を貼った後、個別

ケージで飼育した。試料を適用後、2時間後及び8時間後にラットの血液を採取した。採取した血液は、常法に従って高速液体クロマトグラフィー分析に供し、予め決めておいた検量線より各薬物の血中濃度を算出した。試料適用後2時間後の血中濃度を各薬物の薬効の速効性の指標とし、試料適用後8時間後の血中濃度を各薬物の薬効の持続性の指標とした。

【0027】＜皮膚刺激性試験＞雄性のウサギを試験に供した。検体投与前に、健康状態が良好なウサギを選択し、背部をバリカンで除毛後、10匹を使用動物として選定した。試料を2.5×2.5cmの大きさにカットし、ウサギの除毛背部に貼付し、24時間後に検体を除去した。皮膚反応の観察は、検体を除去した後24時間後に行った。判定は以下に示す判定基準に従って評点をつけ、平均値を算出した。皮膚刺激性の平均点が4.0以上において使用感が良好と判断した。

【0028】判定基準 ＜紅斑＞

評点	
紅斑なし	5
ごく弱い紅斑	4
明瞭な紅斑	3
中～強度の紅斑	2
極めて強度な紅斑	1

【0029】



【表 2】

表 2

単位：質量%

	実施例 1	比較例 6	比較例 7
実験例 1 のイトマシ／モンリナイト複合体	2.5		
比較例 1 のイトマシ／モンリナイト複合体		2.5	
比較例 2 の結晶性イトマシ			0.5
l-メントール	0.5	0.5	0.5
POE(25)ラウリエーテル	1	1	1
ポリマクリル酸	4	4	4
ポリマクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4
ポリビニルアルコール	1	1	1
グリセリン	15	15	15
ソルビトール	5	5	5
酸化チタン	0.5	0.5	0.5
ヒマシ油	1	1	1
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム	0.025	0.025	0.025
精製水	バランス	バランス	バランス
合計(質量%)	100	100	100
pH	4.5	4.5	4.5
2 時間後の血中濃度( $\mu\text{g/ml}$ )	15.5	9.3	5.9
8 時間後の血中濃度( $\mu\text{g/ml}$ )	29.4	19.7	11.8
皮膚刺激性	4.9	4.9	4.0

【0030】【実施例 2～5】表 3 に示す各成分を実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。いずれも、実施例 1 と同様の優れた有効性、低刺激性を有し、使用感も優

れることが認められた。なお、薬物と層状珪酸塩の複合体は、実験例 1 と同様に調整した。

【表 3】

表3

単位：質量%

	実施例			
	2	3	4	5
フルビドプロフェン/モノミロナイト複合体	2.5			
フェルビナク/スチンザイト複合体		2.5		
ジメチルフェナク/サリチンザイト複合体			2.5	
アフェキサク/ヘクトライト複合体				1
1-メントール	0.5	1	0.5	0.5
クダミトソ				2
ポリカルベート 80	2			
POE(60)硬化ヒマシ油		1.5		
モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10)			1	
POE(20)POP(4)セチルエーテル				1.5
ポリアクリル酸	4	4	4	4
ポリアクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4	4
ポリビニルアルコール		1	1	1
ポリエチレングリコール(400)			5	5
グリセリン	15	15	15	15
ソルビトール	2.5	5	2.5	5
酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5
カオリン			0.1	
ヒマシ油	1	0.05		1
珪酸アルミニウムマグネシウム	0.05	0.025	0.025	0.05
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム	0.025			0.025
アルミニウムグリシネート		1	1.5	
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス
合計(質量%)	100	100	100	100
pH	4.5	3.5	4.6	4.5

【0031】〔実施例6～10〕表4に示す各成分を用いて、常法に従い

クリーム剤を調製した。いずれも、実施例

1と同様の優れた有効性、低刺激性を有し、使用感も優れることが認められた。なお、薬物と層状珪酸塩の複合

体は、薬物：層状珪酸塩の比以外は、実験例1と同様に調整した。

【表4】

表 4

単位：質量%

	実施例				
	6	7	8	9	10
インドメタシン／モンリナイト複合体(1:2)	0.6				
フルバプロフェン／スチーブンスイト複合体(1:10)		2.2			
フェルビナク／サロナイト複合体(1:8)			2.7		
イブプロフェン／ヘクトライト複合体(1:6)				3.5	
アフェキサマク／ヘクトライト複合体(1:4)					5
l-メントール	1	1	1	0.5	0.5
POE(20)セチルエーテル	2	2	2	2	2
モノステアリン酸グリセリン	1	1	1	1	1
流動パラフィン	5	5	5	5	5
セタノール	5	5	5	5	5
脂肪酸トリグリセリド	3	3	3	3	3
グリセリン	6	6	6	6	6
トリエタノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ポリエチレングリコール(200)	2		2		
ポリアクリル酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
キタンサンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	バランス				
合計(質量%)	100	100	100	100	100

フロントページの続き

(72) 発明者 小出 倫正  
 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 菅藤 寿裕  
 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 大和 裕  
 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA74 BB31 CC18 DD08F  
 DD28F DD28M DD29U DD37T  
 DD38A DD46A DD51Q EE06G  
 EE09F EE33G EE33P FF03  
 FF04 FF15 FF16 FF17 FF35  
 FF43 FF52 FF56

4C083 AA122 AB242 AB382 AB441  
 AB442 AC022 AC072 AC122  
 AC132 AC182 AC402 AC422  
 AC432 AC532 AC542 AC582  
 AC642 AC812 AC852 AD042  
 AD092 AD112 AD272 AD352  
 AD532 CC02 CC05 DD12  
 DD27 DD31 EE01 EE03 EE06  
 EE10 FF05 FF06

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**